

PHARMACOVIGILANCE ET IMPACT DU TRAITEMENT PREVENTIF INTERMITTENT A LA SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE CHEZ LA FEMME ENCEINTE A SELINGUE AU MALI

MAIGA Abderrahmane Sidèye¹, DIAKITE Mahamadou², DIAWARA Adama³, SANGO Hamadoun Aly³ & COULIBALY Cheick Oumar⁴.

1. Médecin, Professeur de Parasitologie-Mycologie, Institut national de recherché en santé publique (INRSP), BP 1771 Bamako – Mali, téléphone (223) 66 79 01 89
2. Pharmacien, Maitre-assistant, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie, Université de Bamako, BP 1805, Bamako, Mali, téléphone (223) 76 23 11 91
3. Médecins, maîtres-assistants, Département de santé publique et spécialités, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie, téléphone (223) 76 76 54 17
4. Médecin-Chef, Centre de santé de Sélingué, Yanfolila, Mali

Email :

MAIGA Abderrahmane Sidèye : asideye@yahoo.fr ; DIAKITE Mahamadou: mdiakite@icermali.org ; DIAWARA Adama: diawarabint@yahoo.fr ; SANGO Hamadoun Aly: hsango@icermali.org ; COULIBALY Cheick Oumar: cocoulibaly@yahoo.fr

Auteur correspondant : Prof. A.S. Maiga adresse ci dessus

Ce manuscrit a été vu et approuvé par tous les auteurs, il n'est pas soumis à un autre journal et n'a jamais été publié ni en partie ni en totalité dans un autre journal.

Signé: Prof. A. S. Maiga

RESUME

Cette étude avait pour but d'évaluer l'impact du traitement intermittent préventif (TPI) et les effets adverses associés chez la femme enceinte vivant en zone hyperendémique de Sélingué sur l'issue de grossesse. La pharmacovigilance a pour objet, la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain titulaires d'une autorisation de mise sur le marché. Le TPI à la sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) est basé sur l'administration de 2 doses de traitements à la S-P aux femmes enceintes à des intervalles définis après environ 18-20 semaines de grossesse. L'enquête sur le comportement et les attitudes pratiques (CAP) nous a permis d'interviewer 210 femmes enceintes vues en consultation prénatale au niveau des centres de santé du district sanitaire de Sélingué.

La quasi-totalité de nos femmes (99%) affirme connaître le paludisme et 84,8% connaître les signes cliniques du paludisme (tableau 1). L'automédication était pratiquée par 40% des femmes enceintes. Une faible proportion des femmes affirment posséder des moustiquaires (8,6%) tandis que 14,3% affirment utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Le taux d'anémie sévère était de 30,5% (Hb < 7 g/dl) après la première dose et de 13,3% après la seconde dose de S-P. Parallèlement, le taux d'anémie modérée (Hb 7-9g /dl) a diminué de 54,8% après la première dose à 26,2% après la seconde dose. Ce taux d'anémie était plus élevé chez les multigestes (32,1%) comparées aux primigestes (21,7%). Nous n'avons observé aucun cas d'échec thérapeutique à la S-P ni d'infection placentaire dans notre étude. Le taux de prématurité était de 3% tandis que le taux du petit poids à la naissance était de 17,6%. Les effets secondaires étaient essentiellement des nausées et embarras gastrique (1,9% à la 1^e dose S-P et 1% après la 2^e dose de S-P). Nous n'avons noté aucun cas d'effets secondaires sévères ni de malformations à la naissance des nouveau-nés.

En conclusion, le TPI à la S-P a été bien toléré par les femmes enceintes vivant à Sélingué et présente très peu de réactions secondaires mineures. La S-P est actuellement le seul antipaludique à dose unique qui possède un effet prolongé et qui a des propriétés idéales (coût faible, assez de données disponibles sur sa tolérance et sa facilité d'utilisation) pour une meilleure utilisation au cours de la grossesse.

Mots-clés : Femmes enceintes, Pharmacovigilance, TPI à la S-P, Paludisme

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the impact of intermittent preventive treatment (IPT) and the associated adverse effects in pregnant women living in hyperendemic area of Sélingué in Mali on pregnancy outcome. Pharmacovigilance aims, monitoring the risk of adverse effects resulting from the use of drugs and products for human use licensees of marketing. IPT with sulfadoxine-pyrimethamine (SP) is based on the administration of 2 doses of SP treatment in pregnant women at defined intervals after about 18-20 weeks of pregnancy. The survey on attitudes and behavioural practices (KAP) has allowed us to interview 210 pregnant women attending antenatal clinics at the health district of Sélingué.

Almost all women (99%) affirm to know malaria and 84.8% to know clinical signs of malaria. Self medication was practiced by 40% of the expectant mothers. A small proportion of women affirm to

have mosquito nets (8.6%) while 14.3% affirm to use impregnated insecticide mosquito nets. The rate of severe anaemia was 30.5% (Hb < 7 g/dl) after the first dose and 13.3% after the second dose of S-P. In parallel, the rate of moderate anaemia (Hb 7-9g /dl) decreased by 54.8% after the first dose to 26.2% after the second dose. Anaemia was higher within multigestes (32.1%) compared with the primigestes (21.7%). We did not observe any case of therapeutic failure with S-P nor infection in our study. The rate of prematurity was 3% while the rate low birth weight was 17.6%. Observed adverse reactions were primarily nausea and stomach upset (1.9% after first S-P dose and 1% after the 2nd dose of S-P). No case of severe side effects or malformations was observed within new-born babies. In conclusion, IPT with S-P was well tolerated by pregnant women living in Sélingué and presents very few minor secondary reactions. The S-P is currently the only antimalarial drug with a single-dose which has a prolonged action and which also has ideal properties (low cost, several data on its tolerance and its facility of use) for a better use during the pregnancy in Africa.

Key words: *Pregnant Women, Pharmacovigilance, IPT-S-P, Malaria*

ENONCE DU PROBLEME

Dans les régions endémiques de paludisme, le fardeau de la maladie est principalement chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Les femmes sont particulièrement vulnérables aux effets adverses du paludisme durant leur première et seconde grossesse [1]. Environ au moins 50 millions de femmes tombent enceintes chaque année dans les régions où le paludisme est endémique, la moitié d'elles vivent en Afrique intertropicale avec une transmission stable du paludisme à *P. falciparum*. Dans ces régions, les stratégies pour contrôler le paludisme durant la grossesse reposent sur la gestion des cas de maladie et d'anémie, et sur de nombreuses mesures préventives telles que l'utilisation des moustiquaires imprégnées et du traitement intermittent préventif à base de sulfadoxine-pyriméthamine (TPIp-S-P). En 1990, le TPIp-S-P a remplacé l'administration prophylactique hebdomadaire de la chloroquine comme stratégie de prévention du paludisme au cours de la grossesse et est adoptée actuellement par presque tous les pays endémiques africains. Le traitement intermittent durant la grossesse consiste à l'administration de doses thérapeutiques d'un antipaludique efficace donne à des intervalles de temps définis et à au moins 1 mois de distance, quelque que soit la présence d'une parasitémie au moment du traitement. Le TPIp-S-P fournit une clairance ou une suppression des infections asymptomatiques du placenta (l'effet du traitement) et les médicaments à élimination lente telle que la Sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) peut prévenir de nouvelles infections qui surviennent durant de longues semaines en maintenant le niveau suppressif du médicament (l'effet prophylactique). Dans les régions où la transmission du paludisme est stable, l'OMS recommande au moins deux doses curatives de S-P durant 1 second et troisième trimestres de grossesse [1]. L'introduction du TPIp-S-P par l'administration de 3 comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine

(S-P) à la première visite prénatale (4^e mois) et à la deuxième visite (entre le 7^e et le 8^e mois) a été adopté par le programme national de lutte contre le paludisme au Mali (PNLP) en lieu et place de la chimioprophylaxie à la chloroquine chez la femme enceinte en 2004. Cette politique a pour but d'améliorer l'état de santé des futures mères (diminution de la fréquence du paludisme et de l'anémie palustre) et des nouveau-nés (réductions des faibles poids de naissance (FPN), du risque de prématurité et de mortalité) mieux que la classique chimioprophylaxie à la chloroquine. L'observance de cette stratégie est très bonne comparée à celle de la chloroquine [2, 3], mais il faut soigneusement surveiller et notifier les réactions cutanées, hématologiques tant chez les futures mères que chez les nouveau-nés.

Il n'existe peu d'études disponibles de pharmacovigilance au Mali quant à l'utilisation des sulfamides à grande échelle chez la femme enceinte et sur les réactions indésirables pouvant être observées immédiatement ou tardivement. Toutes les études effectuées au Mali n'ont abordé que le seul aspect « efficacité » de la pharmacovigilance de la S-P par rapport à la chloroquine sur le paludisme associé à la grossesse [4-6]. Or la pharmacovigilance a principalement pour but d'identifier les problèmes relatifs à la qualité, à la stabilité et à l'efficacité d'un médicament d'une part et de détecter les réactions indésirables et la pharmacorésistance qui peuvent se produire immédiatement ou tardivement d'autre part [7].

La revue de la littérature fait cas à travers le monde de la survenue de ces effets indésirables ci-dessous cités [3, 8-10] : (i) l'administration concomitante de l'acide folique avec la S-P entraîne un effet antagoniste de la sulfadoxine qui diminue voire inhibe l'action schizonticide des deux antifolates et entraîne une baisse de l'efficacité de la S-P sur le parasite ; (ii) la S-P traverse la barrière placentaire et elle est excrétée dans le lait maternel et fait un risque d'ictère nucléaire

(kernicterus) due à la sulfadoxine et de foetotoxicité due à la pyriméthamine [11]; et (iii) les réactions cutanées aux sulfamides sont plus courantes chez les malades infectés par le VIH notamment des effets toxiques cutanés. Ainsi, nous nous proposons d'évaluer l'impact du TPI chez la femme enceinte à Sélingué au Mali et de déterminer la fréquence des effets indésirables y associés.

MATERIEL ET METHODES

Site d'étude

Sélingué est géographiquement situé dans le district de Yanfolila, région de Sikasso. Il se situe dans une zone climatique soudanoguinéenne. Deux grandes saisons se succèdent dans cette zone : la saison des pluies de juin à octobre et la saison sèche de novembre à mai avec cependant une courte saison de transition que les communautés rurales désignent sous l'appellation vernaculaire de *fôbônda*. Elle est représentée par un adoucissement voire un rafraîchissement des températures par l'arrivée des côtes atlantiques de l'harmattan. Elle s'étale de novembre à janvier.

L'habitat est de type traditionnel. Il est constitué de cases rondes et rectangulaires, en terre battue, aux toitures en chaumes coniques. Quelques maisons ont des toits en tôle. Ces différents types de maisons encourageant le repos des moustiques, favorisent une densité et une agressivité anophélienne élevées. L'environnement physique du village de Sélingué est propice à la transmission du paludisme. Le village est situé dans une grande plaine qui s'étend jusqu'au fleuve Niger. La plaine présente de nombreuses retenues d'eau pendant la saison des pluies. C'est une plaine de riziculture. Les retenues d'eau avec des crevasses naturelles du sol peuvent être des gîtes larvaires potentiels. Pendant la saison des pluies, il existe des cultures intradomiciliaires et une prolifération d'herbes sauvages dans le village, contribuant ainsi à augmenter l'agressivité des moustiques. La température la plus élevée se situe à 40°C au mois de mai et la plus basse est voisine de 18°C au mois de décembre-janvier. La température moyenne annuelle est autour de 23°C. D'une manière générale le climat y est assez agréable et la végétation est luxuriante.

Hydrographie et végétation : La principale formation végétale est une savane arborée (25% du terroir) avec quelques galeries forestières le long du fleuve Sankarani. On y distingue :

- (i) une strate arborée avec les espèces telles que *Bombax costatum* (kapokier), *Vitellaria paradoxa* C.F. Gaertn.

(Karité), *Parkia biglobosa* Jacq. (Néré), *Tamarindus indica* L. (tamarinier), *Manguifera indica* L. (manguier);

- (ii) une strate arbustive composée de *Combretum micranthum* G. Don (*kinkéliba*); *Guiera senegalensis* JF.Gmel (*kundiè* en bambara), *Cassia sieberiana* DC (case de sieber, sindja (Pular));
- (iii) une strate herbacée ou savane de graminées dont *Cymbopogon giganteus* Chiov. (*Tièkala*), *Pennisetum pedicellatum* Trin et *Andropogon sp* (*Ouaga*) ; et
- (iv) une galerie forestière caractéristique de la savane guinéenne se forme le long du fleuve Sankarani et de la rivière Ouassoulou-Balé.

Le réseau hydrographique est dominé par deux cours d'eau : le fleuve Sankarani et la rivière Ouassoulou-Balé. Cette dernière se jette dans le Sankarani au niveau du village de Kangaré (10 km en aval) à la latitude du village de Dalabala et légèrement en amont du village de Sélinkégni ou est construit le barrage de Sélingué. Le Sankarani est un affluent important du fleuve Niger et prend sa source en Guinée de même que la rivière Ouassoulou-Balé. Sélingué est une zone relativement bien arrosée avec des hauteurs de pluies varient en moyenne annuelle de 800 à 1200 mm.

La couverture végétale originale rencontrée sur un climat soudano-guinéen marque la transition entre la savane arborée et la forêt claire guinéenne. Ce type de végétation existe encore à l'état délictuel au niveau des bois sacrés et le long des cours d'eau (galeries forestières). Les feux de brousse, l'exploitation du bois de chauffage, les défrichements nécessaires aux cultures ont profondément dégradé cette végétation, devenant propice à l'implantation des moustiques.

La faune entomologique est constitué d'invertébrés et d'arthropodes. *Anopheles gambiae* et *A. funestus* abondent dans les villages ou ils assurent la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft surtout en saison des pluies. Les similies transmettent l'onchocercose durant l'hivernage tandis que les glossines (mouche tsé-tsé) transmettent la maladie du sommeil. *Glossina palpalis gambiasae* est le vecteur majeur rencontré dans la zone de Sélingué.

Activités économiques : L'agriculture constitue la principale activité économique des populations. La plaine de Bancoumana est propice aux cultures vivrières et industrielles. Aux abords du village, dans les retenues d'eau (deux digues), la culture du riz (*Oryza sativa*)

L., *O. glaberrima* S.) est très développée. Celle du sorgho (*Sorghum vulgare* J.), du mil (*Pennisetum typhoides* Stapf. & Hubb), du maïs (*Zea mays* L.), du haricot (*Vigna unguiculata* L.), du papayer (*Carica papaya* L.), de l'orange (*Citrus sinensis* L.) et du citron (*Citrus limonum* RISSO.) a lieu surtout dans les enlours des concessions ou dans des jardins.

La culture du dah (*Hibiscus sabdariffa* L.), du coton (*Gossypium barbadense* L.), de l'arachide (*Arachis hypogae* L.), de la courge (*Cucurbita pepo* L.), du melon (*Cucurmis melo* L.), de concombre (*Cucumis sativus* L.) de l'oignon (*Allium cepa* L.), de la patate douce (*Ipomoea batatas* L.), de la pomme de terre (*Solanum tuberosum* L.), du piment (*Pimenta officinalis* Lindl.), de la poivre de guinée (*Capsicum annum* L.), du tabac (*Nicotiana tabaccum* L.), du cotonnier (*Gossypium herbaceum* L.), du sésame (*Sesamum indicum* L.), de la tomate (*Solanum lycopersicum* L.), de la banane (*Musa paradisiaca* L.) ainsi que d'autres produits maraichers constituent d'importantes ressources financières pour la population. La taille des exploitations est très variable et dépend de la capacité de travail potentielle de la famille ainsi que du patrimoine foncier.

L'élevage des ovins, des caprins et des bovins y est pratiqué comme une activité économique secondaire. On y retrouve aussi quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme animaux de trait. La plupart des villageois thésaurisent leurs revenus dans l'élevage et dans les cultures industrielles.

La pêche est également pratiquée par les ethnies Bozo et Somono. L'artisanat local est peu développé (cordonnerie, forgerie, maçonnerie, poterie)

En dehors de la commercialisation des produits agricoles ; on retrouve le petit commerce des produits de consommation courante. Le développement et l'activité du village dans son ensemble sont fortement stimulés par la pluviométrie. Une foire hebdomadaire a lieu au village chaque lundi favorisant ainsi le phénomène d'automédication par la circulation facile des médicaments.

L'islam représente la religion la plus dominante avec 95% de sujets qui s'en déclarent. Cependant, les religions traditionnelles sont assez présentes chez certaines grandes familles et sont visibles dans les pratiques quotidiennes de la vie socio-culturelle.

Considérations éthiques

Le protocole de recherche de l'étude a été soumis à l'approbation du comité d'éthique institutionnelle de la Faculté de Médecine, de

Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako. Sur le terrain, la communauté (autorités administratives, coutumières et les associations féminines) a été informée de tous les aspects de l'étude.

Population d'étude et échantillonnage

La population d'étude était constituée de femmes enceintes fréquentant les maternités pour la consultation prénatale (CPN) dans les maternités de Kangaré, centre de sante de Sélingué-central.

La taille minimale de notre échantillon était de 210 femmes enceintes avec une prévalence du paludisme chez les femmes enceintes de 15% [3], une précision de 7% et un risque alpha de 5%. Nous avons également prévu un maximum de 15% de perdues de vue.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Nous avons inclus dans notre étude (i) tous les sujets volontaires reçus en consultation prénatale ; (ii) tous les sujets volontaires ayant en leur possession une ordonnance et les médicaments achetés contenant les antipaludiques ; (iii) tous les agents volontaires travaillant dans une officine ou un dépôt de médicaments ; et (iv) tous les professionnels de la santé volontaires travaillant dans un centre de santé.

Critères de non-inclusion : Nous n'avons pas inclus dans notre étude (i) tous les sujets non volontaires et (ii) tous les sujets ne résidants pas dans le village de Sélingué.

Examens de laboratoire : Chaque femme enceinte a bénéficié d'une goutte épaisse, d'une évaluation de l'anémie par le taux d'hématocrite ou d'hémoglobine, d'une prise de la pression artérielle et de l'administration d'un questionnaire. La recherche de plasmodies a été effectuée sur un prélèvement de sang capillaire à la pulpe du doigt de l'annulaire gauche à l'aide d'un vaccinostyle stérile à usage unique pour confectionner un frottis épais et un frottis mince. Le frottis épais a servi à déterminer la densité parasitaire tandis que le frottis mince a été utilisé pour l'identification de l'espèce plasmodiale. Les lames de frottis mince et épais ont été traitées selon les méthodes décrites dans « Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme, Partie 1, (OMS, 1994). La lecture des lames a été faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire à la lumière électrique par notre équipe sur place. Nous avons classé une lame comme étant négative lorsque l'examen de 100 champs microscopiques du frottis épais n'a révélé aucune forme asexuée de *P. falciparum*. Nous avons noté la présence des gamétocytes de *P. falciparum* indépendamment des formes asexuées.

Résultats

Au total, 210 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude avec un âge moyen de $24,6 \pm 6,4$ ans (14-47 ans). La majorité des patientes étaient des ménagères (68,1%) suivies les commerçantes (22,9%). La goutte épaisse était positive chez 1% des femmes enceintes (2/210) et était associée à 22,3% à l'anémie.

Tableau 1 : Répartition des femmes enceintes selon leur connaissance, attitudes et pratiques (CAP) vis-à-vis du paludisme

Connaissance, Pratiques	Attitudes et	Effectif (%)
Connaissance du paludisme	Oui	208 (99,0)
Connaissance des signes cliniques du paludisme	Oui	178 (84,8)
Connaissance de la transmission du paludisme	Oui	167 (79,5)
Connaissance des complications du paludisme	Oui	121 (57,6)
Connaissance du traitement antipaludique	Oui	110 (52,4)
Premier recours thérapeutique	Automédication	86 (40,0)
	Centre de sante	66 (31,4)
	Tradipraticien	58 (27,6)
Second recours thérapeutique	Automédication	19 (9,0)
	Centre de sante	167 (79,5)
	Tradipraticien	24 (11,4)
Possession de moustiquaires imprégnées	Oui	18 (8,6)
Utilisation de moustiquaires imprégnées	Oui	30 (14,3)

Tableau 2 : Répartition de l'anémie chez les femmes enceintes après la première dose de S-P et après accouchement

Type d'anémie	Après prise S-P N (%)	Après prise S-P N (%)
Anémie sévère (Hb < 7g/dl)	64 (30,5)	28 (13,3)
Anémie modérée (Hb 7-9g/dl)	115 (54,8)	55 (26,2)
Sans anémie (Hb > 10g/dl)	31 (14,7)	127 (60,5)
Total	210 (100)	210 (100)

Tableau 3 : Répartition des femmes enceintes selon les effets secondaires recensés

Effets secondaires	Après prise de S-P N (%)	Après prise de S-P N (%)
Nausées	4 (1,9)	2 (1,0)
Vomissements	3 (1,4)	0 (0,0)
Prurit	1 (0,5)	0 (0,0)
Embarras gastriques	4 (1,9)	2 (1,0)
Sans effets déclarés	198 (94,3)	206 (98,0)
Total	210 (100)	210 (100)

Tableau 4 : Répartition des femmes enceintes selon la gestité, de l'anémie et du petit poids à la naissance

Gestité	Anémie N (%)	Petit poids à la naissance	Effectif total (%)
Primigeste (1ere grossesse)	40 (21,7)	6 (33,3)	53 (25,2)
Paucigeste (2-3 grossesses)	51 (27,7)	6 (33,3)	54 (25,7)
Multigeste (3 - 5 grossesses)	59 (32,1)	3 (16,7)	66 (31,5)
Grande multigeste (> 5 grossesses)	34 (18,5)	3 (16,7)	37 (17,6)
Total	184 (100)	18 (100)	210 (100)

DISCUSSION

Cette étude avait pour but d'évaluer l'impact du traitement intermittent préventif et les effets adverses associés chez la femme enceinte vivant en zone hyperendémique sur l'issue de grossesse. La pharmacovigilance a pour objet, la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain titulaires d'une autorisation de mise sur le marché. Elle comporte le signalement des effets indésirables inattendus et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, la réalisation de toutes les études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments. Elle est une activité médicale continue et non ponctuelle de collecte, d'analyse, de validation ainsi que de gestion des alertes [7, 12].

La quasi-totalité de nos femmes (99%) affirme connaître le paludisme et 84,8% connaître les signes cliniques du paludisme (tableau 1). L'automédication était pratiquée par 40% des femmes enceintes. Ce taux élevé pose de réels problèmes de sécurité chez les femmes enceintes vu les problèmes liés à l'automédication et beaucoup de médicaments y compris les dérivés de l'artémisinine sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de grossesse [1]. Une faible proportion des femmes affirment posséder des moustiques (8,6%) tandis que 14,3% affirment utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticides (tableau 1).

Les médicaments actuels ont changé la manière dont les maladies sont gérées et contrôlées. Cependant, malgré tous les bénéfices, l'évidence continue à démontrer que les réactions adverses aux médicaments sont plus fréquents, causent de maladies, de désagréments et même de décès. Dans certains pays, les réactions adverses aux médicaments figurent parmi les 10 premières causes de mortalité [13, 14]. A côté du danger intrinsèque associé aux médicaments, les patients individuellement peuvent exhiber une sensibilité particulière ou imprévisible à certains médicaments. En plus, si plusieurs médicaments sont associés ou sont prescrits en même temps, il y a toujours un risque de réactions négatives pour un individu donné parmi les nombreux choix disponibles ; nécessitant ainsi, une qualité considérable de la part du prescripteur. Afin de prévenir ou de réduire ces effets nocifs, les mécanismes pour l'évaluation et le monitoring de la sécurité des médicaments utilisés au cours de la grossesse

sont vitaux. En pratique, cela signifie avoir un bon système bien organisé de pharmacovigilance. La pharmacovigilance est ainsi, un composant essentiel des programmes sur l'efficacité du système de régulation, de pratique clinique et de santé publique.

Cependant, l'implémentation a été sous-optimisée en partie à cause des préoccupations sur la toxicité potentielle du produit. Les données sur la toxicité de la S-P incluent des réactions adverses cutanées sévères, la tératogénicité et l'altération du métabolisme de la bilirubine [15, 16]. L'utilisation hebdomadaire de la S-P en prophylaxie est associée à des réactions cutanées rares mais fatales. Heureusement que l'utilisation de la S-P dans le TPIp en Afrique, avec des doses de 2-4 traitement sur six mois, a été bien tolérée dans de multiples essais [1, 14, 17]. Cependant, la S-P ne doit pas être administrée concomitamment avec le cotrimoxazole vu leur mécanisme d'action redondant et des réactions adverses aggravantes synergétiques. Dès lors, il a été déconseillé de donner la S-P aux femmes enceintes vivantes en zone endémique palustre qui reçoivent déjà le cotrimoxazole en prophylaxie. Bien que l'utilisation antagoniste des folates au premier trimestre soit associée à des déflections du tube neural, de multiples études cas-témoins ont démontrées que la S-P administrée en TPIp (exclusivement dans le second et 3^e trimestre et après l'organogenèse) ne supporte pas une augmentation des risques tératogénèses. La supplémentation en acide folique est recommandée pour toutes les femmes enceintes afin de réduire le taux d'anomalies congénitales mais des doses élevées (5 mg/jour) peuvent interférer avec l'efficacité des antipalustres de la S-P. Cependant, la dose actuelle recommandée (0,4 mg/jour) n'affecte pas l'efficacité antipaludique de la S-P et peut fournir une balance optimale de prévention contre la défection du tube neural et maintenir l'efficacité de la TPIp-S-P.

La sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) a été utilisée extensivement au cours de la grossesse, incluant le traitement préventif intermittent, mais les études formelles de sécurité au cours de la grossesse sont limitées [1]. Le TPIp-S-P est basé sur l'administration de 2 doses de traitements à la S-P aux femmes enceintes à des intervalles définis après environ 18-20 semaines de grossesse. L'OMS recommande actuellement ce traitement chez toutes les femmes enceintes vivantes en zone endémique de paludisme, particulièrement en Afrique intertropicale. Les études précliniques ont indiqué des effets embryotoxiques chez le rat exposé à des doses suprapharmacologiques

de pyriméthamine et d'autres effets toxiques associés à l'action des antifolates [18, 19]. Une compilation des données actuelles sur la sécurité de la S-P utilisée au cours de la grossesse indique que le médicament n'augmente pas le risque de malformation ou le risque d'autres effets secondaires chez le fœtus après avoir suivi de milliers de femmes enceintes au cours du second et troisième trimestres [20, 21]. Dans notre étude, nous n'avons pas observé de cas ni de malformation, ni d'effets secondaires graves. Après la première dose de S-P, nous avons observé comme effets secondaires des nausées (1,9%), vomissement (1,4%) et des gastralgies (1,9%, tableau 3). Nous avons observé 1% de nausées et de gastralgie après la seconde dose de S-P. Parise et al. (1998) ont observé que 3,2% des femmes enceintes étaient infectées par le VIH et 0,4% de ces femmes enceintes non-infectées avaient des réactions secondaires après traitement avec la S-P [22]. Au contraire, aucune différence n'avait été rapportée entre ces deux groupes [23]. Dans notre étude, nous n'avons pas examiné le statut VIH de nos patientes.

La principale crainte associée à l'utilisation du S-P est l'échec thérapeutique à cause des parasites résistants aux combinaisons antifolates [17]. Au Mali, une bonne réponse clinique la à la S-P a été observée dans différentes études avec un taux de résistance de 3% [3, 24-26]. De faible taux de résistance a été observé par ailleurs en Afrique où il est de 5% au Malawi [27]. Nous n'avons observé aucun cas d'échec thérapeutique à la S-P. La réservation de la S-P pour le seul TPI au cours de la grossesse pourrait réduire la pression médicamenteuse et allonger la longévité de ce médicament au Mali. Nous n'avons pas observé d'infection placentaire dans notre étude. Le TPIp-S-P associé à l'utilisation des moustiquaires imprégnées semble avoir peu d'impact sur l'infection placentaire [16].

L'infection à *P. falciparum* durant la grossesse est fortement associée à l'anémie maternelle et au petit poids de naissance, contribuant substantiellement à une morbidité et à une mortalité élevée en Afrique au sud du Sahara. Le traitement intermittent à titre préventif avec la S-P chez la femme enceinte (TPIp-S-P) a été une des approches les plus efficaces pour réduire le fardeau du paludisme au cours de la grossesse en Afrique. Nous avons eu un taux d'anémie sévère de 30,5% (Hb < 7 g/dl) après la première dose et 13,3% après la seconde dose de S-P. Parallèlement, le taux d'anémie modérée (Hb 7-9g /dl) a diminué de 54,8% après la première dose à 26, 2% après la

seconde dose (tableau 2). Ce taux d'anémie était plus élevé chez les multigestes (32,1%) comparées aux primigestes (21,7% ; tableau 4). Nous avons 17,6% de petit poids de naissance (< 2500g). Ce résultat était similaire de celui observé à Kita en 2004 [4]. Une récente étude sénégalaise a démontré que deux doses de S-P produisaient une réduction de 33,5% dans la prévalence du petit poids de naissance [28]. Aucune association clinique n'a été observée entre l'utilisation de la S-P et l'ictère nucléaire (*kernicterus*) et ce malgré une utilisation intense de la S-P et des composés proches pour traiter le paludisme associé à la grossesse et la toxoplasmose congénitale chez les femmes enceintes et les nouveau-nés [21]. Bien que plusieurs médicaments peuvent être surs, la S-P, donnée comme TPIp a un profil sécuritaire plus favorable. Une pharmacovigilance améliorée à travers l'Afrique est nécessaire pour confirmer sa sécurité parce la TPIp-S-P est en nette progression d'utilisation dans plusieurs pays. Vu les effets bénéfiques considérables liés à l'utilisation de la TPIp-S-P dans les pays africains, l'accès à ce médicament aux femmes enceintes doit être étendu. La S-P est actuellement le seul antipaludique à dose unique qui possède un effet prolongé et qui a des propriétés idéales (coût faible, assez de données disponibles sur sa tolérance et sa facilité d'utilisation) pour une meilleure utilisation au cours de la grossesse.

Remerciements: Nos remerciements vont aux femmes de Sélingué pour leur participation ainsi qu'au personnel sanitaire du centre de santé de Sélingué pour leur aide. Nous remercions également l'Université de Bamako pour avoir financé cette étude.

RÉFÉRENCES

1. WHO, *A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region*. 2004, World Health Organization for Africa Region: Brazzaville, Congo.
2. Mehta, U., et al., *Malaria pharmacovigilance in Africa: lessons from a pilot project in Mpumalanga Province, South Africa*. Drug Saf, 2007. **30**(10): p. 899-910.
3. Kayentao, K., et al., *Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali*. J Infect Dis, 2005. **191**(1): p. 109-16.
4. Dansoko, D., *Impact du TPI a la SP sur la prevention du paludisme maternel au Mali (Kolokani-Kita)*, in *Faculty of Medicine*. 2004, University of Bamako: Bamako.
5. Mallet, A., *Combinaison thérapeutique SP-quinine dans le traitement du paludisme*

- simple a *P. falciparum* chez les enfants ages de 6 a 59 mois a Selingue, in *Faculty of Medicine*. 2004, University of Bamako: Bamako.
6. Guirou, A., *Etude comparative de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine en TPI dans la prevention du paludisme pendant la grossesse a Bancoumana*, in *Faculty of medicine, pharmacy and dentistry*. 2005, Universiyt of Bamako: Bamako.
 7. Lindquist, M., *The need for definitions in pharmacovigilance*. *Drug Saf*, 2007. **30**(10): p. 825-30.
 8. WHO/UNICEF/UNU, *Macro International demographic and health surveys*. 2001.
 9. Ward, S.A., et al., *Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics, and pharmacovigilance*. *Lancet Infect Dis*, 2007. **7**(2): p. 136-44.
 10. Phillips-Howard, P.A. and D. Wood, *The safety of antimalarial drugs in pregnancy*. *Drug Saf*, 1996. **14**(3): p. 131-45.
 11. Taylor, W.R. and N.J. White, *Antimalarial drug toxicity: a review*. *Drug Saf*, 2004. **27**(1): p. 25-61.
 12. Lindquist, M., *Data quality management in pharmacovigilance*. *Drug Saf*, 2004. **27**(12): p. 857-70.
 13. Kalanda, G.C., et al., *Comparative efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyriméthamine in pregnant women and children: a meta-analysis*. *Trop Med Int Health*, 2006. **11**(5): p. 569-77.
 14. Dellicour, S., F.O. ter Kuile, and A. Stergachis, *Pregnancy exposure registries for assessing antimalarial drug safety in pregnancy in malaria-endemic countries*. *PLoS Med*, 2008. **5**(9): p. e187.
 15. Peters, P.J., et al., *Safety and toxicity of sulfadoxine/pyriméthamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment*. *Drug Saf*, 2007. **30**(6): p. 481-501.
 16. ter Kuile, F.O., A.M. van Eijk, and S.J. Filler, *Effect of sulfadoxine-pyriméthamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review*. *Jama*, 2007. **297**(23): p. 2603-16.
 17. Ter Kuile, F.O. and R.W. Steketee, *Intermittent preventive therapy with sulfadoxine-pyriméthamine during pregnancy: seeking information on optimal dosing frequency*. *J Infect Dis*, 2007. **196**(11): p. 1574-6.
 18. Tsuda, S., et al., *Detection of pyriméthamine-induced DNA damage in mouse embryo and maternal organs by the modified alkaline single cell gel electrophoresis assay*. *Mutat Res*, 1998. **415**(1-2): p. 69-77.
 19. Chung, M.K., S.S. Han, and J.K. Roh, *Synergistic embryotoxicity of combination pyriméthamine and folic acid in rats*. *Reprod Toxicol*, 1993. **7**(5): p. 463-8.
 20. Whitty, C.J., S. Edmonds, and T.K. Mutabingwa, *Malaria in pregnancy*. *Bjog*, 2005. **112**(9): p. 1189-95.
 21. Nosten, F., et al., *Antimalarial drugs in pregnancy: a review*. *Curr Drug Saf*, 2006. **1**(1): p. 1-15.
 22. Parise, M.E., et al., *Efficacy of sulfadoxine-pyriméthamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection*. *Am J Trop Med Hyg*, 1998. **59**(5): p. 813-22.
 23. Filler, S.J., et al., *Randomized trial of 2-dose versus monthly sulfadoxine-pyriméthamine intermittent preventive treatment for malaria in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Malawi*. *J Infect Dis*, 2006. **194**(3): p. 286-93.
 24. Diourte, Y., et al., *Pyriméthamine-sulfadoxine efficacy and selection for mutations in Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase in Mali*. *Am J Trop Med Hyg*, 1999. **60**(3): p. 475-8.
 25. Dicko, A., et al., *Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyriméthamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali*. *Malar J*, 2008. **7**: p. 123.
 26. Tekete, M., et al., *Efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulphadoxine-pyriméthamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: revisiting molecular markers in an area of emerging AQ and SP resistance in Mali*. *Malar J*, 2009. **8**: p. 34.
 27. Schultz, L.J., et al., *The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyriméthamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental Plasmodium falciparum infection among pregnant women in Malawi*. *Am J Trop Med Hyg*, 1994. **51**(5): p. 515-22.
 28. Olliaro, P., *Management of fever and malaria - policy and practice*. *Trop Med Int Health*, 2009. **14**(5): p. 488-90.